

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 100321617 B1  
 (43)Date of publication of application: 09.01.2002

(21)Application number: 1019970024939  
 (22)Date of filing: 16.06.1997

(71)Applicant: DONG-A PHARM. CO., LTD.  
 (72)Inventor: CHA, BONG JIN  
 KIM, SU EON  
 OH, JUN GYO

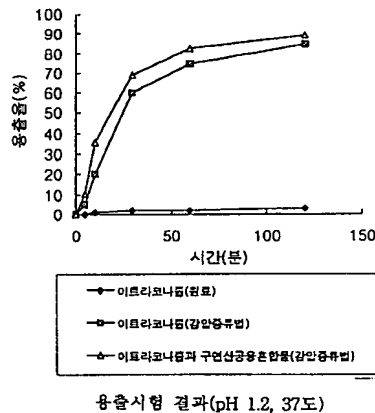
(51)Int. Cl. A61K 31/495  
 A61K 9/00

(54) EUTECTIC MIXTURE OF ANTIFUNGAL AGENT AND ORGANIC ACID AND PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided are an eutectic mixture of antifungal agents and organic acids and a pharmaceutical preparation containing the same as an active ingredient. The eutectic mixture has improved elution rate and solubility and the pharmaceutical preparation is suitable for oral administration.

CONSTITUTION: In an eutectic mixture of antifungal agents and organic acids, the organic acid is selected from citric acid, tartaric acid, lactic acid, ascorbic acid, malic acid, ascorbic acid, and succinic acid, and the antifungal agent is itraconazole. A pharmaceutical preparation containing the eutectic mixture is selected from tablet, capsule, granule or the like.



&copy; KIPO 2003

Legal Status

Date of final disposal of an application (20011227)

Patent registration number (1003216170000)

Date of registration (20020109)

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.  
A61K 31/495(11) 공개번호  
(43) 공개일자특1999-001565  
1999년01월15일(21) 출원번호  
(22) 출원일자특1997-024939  
1997년06월16일

(71) 출원인

동아제약 주식회사, 유충식  
대한민국  
서울특별시 동대문구 용두동 252

(72) 발명자

차봉진  
대한민국  
경기도 안양시 동안구 호계동 800-1 경향아파트 27-206  
오준교  
대한민국  
서울특별시 서초구 반포동 20-9 주공아파트 355동 506호  
김수언  
대한민국  
경기도 수원시 팔달구 매탄동 신매탄아파트 34-203호

(74) 대리인

박사룡

(77) 심사청구

있음

(54) 출원명 항진균제와 유기산류의 공용혼합물 및 이를 함유하는 약학적 제제

## 요약

본 발명은 아졸류의 항진균제와 유기산류를 공용시켜서 제조된 용해도 및 용출속도를 증대시킨 공용혼합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 제제를 제공한다.

## 대표도

도1

## 명세서

[발명의 명칭]

항진균제와 유기산류의 공용혼합물 및 이를 함유하는 약학적 제제

[도면의 간단한 설명]

제 1도는 본 발명의 용용물과 아졸의 용출시험결과를 나타내는 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 수용액상에서 낮은 용해도를 갖는 항진균제중의 하나인 이트라코나졸의 약제학적 조성에 관한 것으로 용해도 및 용해속도를 증가시켜 경구투여에 적합한 제형으로의 개발을 위한 제조방법에 관한 것이다.

이트라코나졸과 같은 아졸계 항진균제는 물에 녹기 어렵기 때문에 제제학적으로 효과적인 제형으로 개발하기 어렵다. 따라서 사이크로덱스트린과 그 유도체를 이용하여 복합체를 형성(WO 85/02767, US4,764,604)하고, 수용성폴리머와 약물을 이용한 비드제형(WO 94/05263)으로의 개발 등을 통해 이트라코나졸의 용해도와 생체이용율을 높이려는 여러 가지 시도가 되어져 왔다.

이트라코나졸은  $C_{35}H_{30}C_{12}N_8O_4$ 의 분자식을 갖고, 분자량이 705.64이다. 옅은 노랑색을 띄는 분말로, 물에는 녹기 어렵고( $1\mu g/ml$  이하), 알콜에는 약간 녹으며( $300\mu g/ml$ ), 염화메틸렌에는 잘 녹는다( $239mg/ml$ ). 약염기성( $pKa=3.7$ ) 약물로 위액과 같은 낮은 pH 상황에서 거의 이온화되며, 지용성이 크다. 또한 약리적으로는 경구, 주사, 국소적으로 적용할 때, 광범위한 영역에서 항진균력을 나타내는 물질(US4,267,179)로 알려져 있다.

고체상태의 약물은 용해가 이루어져야 비로소 상피세포를 통한 흡수가 가능하다. 그런데 물에 난용성인 약물의 경우 고형제제로부터의 용해가 느리고 흡수과정에서 용해가 율속단계로 작용한다. 이 경우에는 용해속도가 약효의 발현시간, 강도 및 지속시간에 직접적인 영향을 준다. 그 이유는 혈중 농도는 흡수속도와 소실속도의 함수이므로 용해속도가 작은 때에는 흡수속도도 또 작아져서 전체의 흡수량이 같아도 유효혈중농도에 도달하는 시간이 길어지고 최고혈중 농도는 낮고 또 유효혈중 농도의 유지시간이 변화한다. 따라서 이러한 난용성 약물의 경우 용해속도를 높이려는 시도가 필요하다. 이런 시도로 약제학적인 영역에서는 일반적으로 약물의 용해성을 입자경, 결정다형, 무정형, 고용체 및 공용혼합물, 포접화합물, 용매화화합물 및 기타 병용 약물, 첨가제 등에 따라 변화시킨다.

본 발명자들은 이트라코나졸 등의 아졸류는 유기산류와 공용혼합물을 형성하고 이 공용혼합물은 용해도가 클 뿐만 아니라 용해속도가 증가되어 경구용 제제에 적합한 놀라운 사실을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 용해도가 증대되고 용해속도가 증가된 이트라코나졸과 유기산류와의 공용혼합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 용해도가 증대되고 용해속도가 증가된 이트라코나졸과 유기산류와의 공용혼합물을 유효성분으로 함유하는 약학적 제제 제공하는 것이다.

본 발명에 사용될 수 있는 유기산류로서는 구연산, 주석산, 아스코르빈산, 젖산, 사과산, 호박산 등의 유기산류이다.

이트라코나졸화합물과 유기산류의 공용비율은 1.0 : 0.1 내지 1.0 : 3.0(W/W)이며 바람직하게는 1.0 : 0.5 내지 1.0 : 2.0(W/W)이다. 가장 바람직하게는 약 1 : 1의 비율로 공용시킨다.

유기산류와 약물의 공용혼합물로의 물리적인 변화는 시차열분석기(DSC)를 통하여 확인 할 수 있다.

유기산과 약물이 공용혼합물을 제조하는 방법은 용융법과 용해법이 있다.

먼저 용융법에 의한 방법은 두 약물을 균질히 혼합하고 가열하여 녹인 후 냉장에 보관하여 재결정을 얻어 공용혼합물을 얻는 방법이다.

용해법에 의한 공용혼합물의 제조방법은 두 약물을 유기용매에 녹여 용매를 증발시켜 공용혼합물을 형성한다. 유기 용매계로는 항진균제인 이트라코나졸 및 유기산을 적당히 녹일 수 있는 혼합용매를 이용한다. 혼합용매는 이트라코나졸을 썩 잘 녹이는 염화메틸렌과 유기산을 잘 녹일 수 있는 알코올을 함유하여야 유기산을 녹일 수 있다. 혼합용매의 염화메틸렌/에탄올 비율은 약 70/30(W/W)범위에서 약물을 녹일 수 있었으며, 바람직하게는 약 60/40(W/W) 비율로 혼합용매를 만들수 있었다. 이 혼합용매 중 고형분 즉, 이트라코나졸과 유기산의 양은 2에서 6%(W/W)범위에서 약을 만들었고, 대략 4% 농도를 조정하였다.

이 혼합용매를 이용하여 항진균제와 유기산류의 공용혼합물을 만든다. 제조방법은 분무건조기를 이용하는 방법, C/F 과립기를 이용하는 방법, 감압증류기를 이용하는 방법, 가열에 의해 용매를 날리는 방법 등이 있다.

분무건조기를 이용하는 방법과, C/F 과립기를 이용하는 방법은 모두 분무속도를 조절하는 것이 중요하다. 분무속도가 너무 느리면 용매가 너무 빨리 증발하여 약물이 손실이 많고, 분무속도가 빠르면 용매가 증발하기전에 서로 엉기는 등 제제화에 문제점이 발생한다. 따라서, 분무속도는 초기에는 느리게 뿌리고, 점점 빠르게 뿌린다.

분무속도와 마찬가지로 미립자화하는 공기의 압력도 공용혼합물의 입자도에 중요한 영향을 미친다. 공기의 압력이 너무 작으면 뿌려지는 입자의 크기가 커져서 입자간의 엉기는 현상이 발생하고, 공기의 압력을 크게하면 미립자화하는데 우수한 효과를 나타낸다. 따라서, 공기의 압력은 최대한으로 조정한다.

본 발명에서 결함제, 붕해제, 점증제, 활택제, 안정제, 계면활성제, 보존제, 전해질, 복합체 및 착화합물, 혹은 기타 활성물질들을 첨가하여 제제화 할 수 있다.

본 발명에서 제조된 유기산과 이트라코나졸의 공용혼합물은 다양한 제제에 응용될 수 있다. 유기산과 이트라코나졸의 공용혼합물을 이용한 경구투여용 제형은 정제와 캡슐제, 과립제, 세립제 등이 있다. 정제의 경우 1정당 이트라코나졸로서 50mg 혹은 100mg에 해당하는 양을 함유한 제제로 제형화 할 수 있다. 또한 캡슐제의 경우도 1캡슐당 이트라코나졸로서 50mg 혹은 100mg에 해당하는 양을 함유한 제제로 제형화 할 수 있다.

다음의 실시예로서 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

#### 실시예 1. (용융법)

이트라 코나졸 10g

구연산 10g

상기 처방의 약물을 정확히 달아 유리 용기에 넣고 항온기의 온도를 160±5도로 조정하여 이트라코나졸과 구연산을 용융시킨 후 냉장고에서 식혀 결정을 얻는다.

#### 실시예 2. (용해법, C/F 과립기)

이트라 코나졸 30g

구연산 30g

유당 60g

상기 처방의 약물 중 유당을 C/F 과립기에 넣는다. 또한 이트라코나졸 및 구연산을 정확히 달아 염화메틸렌 : 에탄올(60:40) 혼합용매 1000ml에 녹이고, C/F 과립기를 이용하여 공용혼합물을 제조한다. C/F 과립기의 조건은 inlet 공기의 온도를 60±5도, outlet 공기 온도 50±5로 하고, 팬의 회전속도는 200rpm으로하여 제조할 때 공용혼합물을 얻을 수 있다. 분무 속도는 초기에는 느리게 뿌리다가 서서히 속도를 높여 뿌리며, 조작 중에 충분한 용매의 건조시간을 준다.

#### 실시예 3. (용해법, 감압증류법)

이트라 코나졸 10g

구연산 10g

유당 20g

상기 처방의 약물 중 이트라코나졸 및 구연산을 정확히 달아 염화메틸렌 : 에탄올(60 : 40) 혼합용매 400ml에 녹이고, 유당을 두 약물이 녹은 혼합용매에 분산시키고 감압증류기를 이용하여 이트라코나졸과 구연산의 공용혼합물을 제조한다. 감압증류기의 조건은 진공도 65mmHg, 온도 40℃로 하여 제조할 때 공용혼합물을 얻을 수 있다. 잔류용매가 없도록 충분한 시간 감압하에서 증류기를 작동한다.

#### 실시에 4. (정제의 제제화)

##### 처방(1정 중)

이트라코나졸과 구연산 혼합물(용융법) 200mg

이트라코나졸로서 100mg)

유당 229mg

칼슘카복시메틸셀룰로오스 250mg

마그네슘 스테아레이트 1mg

하이드록시프로필메틸셀룰로오스 20mg

기 제조처방으로 이트라코나졸과 구연산의 용융법에 의해 제조된 공용혼합물을 60호체를 이용하여 입자도를 일정하게 하고, 유당, 칼슘카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 균질하게 혼합한 후 건식조립법으로 롤러컴팩터(Roller Compactor)를 이용하여 과립을 제조한 후 상기 과립물에 활택제로 마그네슘스테아레이트를 혼합한 후 타정하여 정제를 만든다.

#### 실시에 5. (정제의 제제화)

##### 처방(1정중)

이트라코나졸과 구연산의 공용혼합물 및 유당 혼합물(용해법) 400mg

(이트라코나졸로서 100mg)

칼슘카복시메틸셀룰로오스 279mg

마그네슘 스테아레이트 1mg

하이드록시프로필메틸셀룰로오스 20mg

상기 제조처방으로 난용성 약물인 이트라코나졸의 용해도 및 용해속도를 증진시킨 이트라코나졸과 구연산의 혼합조성물(실시에 3)을 60호체를 이용하여 입자도를 일정하게 하고, 칼슘카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 균질하게 혼합한 후 건식조립법으로 롤러컴팩터(Roller Compactor)를 이용하여 과립을 제조한 후 활택제로 마그네슘스테아레이트를 혼합한 후 타정하여 정제를 만든다.

#### 실험에 1. 용해도 측정

실시에 1에서 제조된 이트라코나졸과 구연산의 공용혼합물 및 구연산을 첨가하지 않고 동일한 조작으로 제조한 이트라코나졸과 이트라코나졸 원료의 용해도를 각각 측정하였다. 용해도는 과량의 이트라코나졸을 pH1.2 인공위액에 가하고 37℃에서 2시간동안 교반한 후 액을 0.45 $\mu$ m 필터로 여과한 후 여액을 고속액체크로마토그래피법을 이용하여 분석하였다.

그 결과는 표 1에 나타내었다.

[표 1] 용해도 결과(37℃, 2시간, pH1.2)

	$\mu$ g/ml
이트라코나졸 분말	3.5
이트라코나졸(용융법)	140.3
이트라코나졸 구연산 혼합물(용융법)	190.5

이 실험결과로부터 이트라코나졸 원료에 비해 용융법으로 제조된 이트라코나졸은 용해도가 40배 증가하고, 용융법으로 제조된 이트라코나졸과 구연산의 공용혼합물은 54배 증가함을 볼 수 있다. 따라서 구연산과 이트라코나졸로 공용혼합물을 형성하여 용해도를 높일 수 있다.

#### 실험에 2. 용출시험

실시에 3(용해법, 감압증류법)으로 제조된 이트라코나졸과 산의 공용혼합물을 이용하여 정제로 제제화 한 실시에 5와, 실시에 3과 제조방법은 동일하나 구연산을 첨가하지 않고 제조된 이트라코나졸 및 원료의 전처리를 하지않은 이트라코나졸 원료를 이용하여 실시에 5와 같이 부형제를 첨가하여 제조한 정제를 이용하여 용출시험을 하였다.

용출시험은 대한약전, 일반시험법, 제 2 법(피들법)을 이용하여 시험을 행하였으며, 용출액은 pH1.2 인공위액을 사용하였고, 37도로 유지하면서 2시간동안 5, 10, 30, 60, 120분에 검액 5mL를 채취하여 0.45 $\mu$ m 필터로 여과 한 후 여액을 액체크로마토그래피법을 이용하여 분석하였다.

그 결과는 제 1 도에 나타내었다.

이 실험결과로 이트라코나졸 원료에 비해 용해법(감압증류법)을 이용하였을 때 용해속도 및 용해도가 증가하고, 이트라코나졸과 구연산의 공용혼합물에서 용출률 및 용출속도가 가장 우수한 것을 알 수 있다.

이상의 실시예 및 실험예에서 입증되는 바와 같이 본 발명은 이트라코나졸과 구연산이 공용혼합물을 형성하여 이트라코나졸의 용해도를 증가시킬 뿐만 아니라 용출속도를 증가시킨다. 따라서, 이를 이용해 경구투여에 적합한 제형으로의 개발에 기여할 수 있는 제조방법을 제공할 수 있다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

아졸류의 항진균제와 유기산류를 공용시켜서 제조된 용해도 및 용출속도를 증대시킨 공용혼합물.

##### 청구항 2.

아졸류의 항진균제와 유기산류를 공용시켜서 제조된 용해도 및 용출속도를 증대시킨 공용혼합물의 제조방법.

##### 청구항 3.

제 1항에서 아졸류의 항진균제로 이트라코나졸, 유기산류로서는 구연산, 주석산, 젖산, 아스코르빈산, 사과산 및 호박산에서 선택된 유기산을 사용하여 공용시켜서 얻어진 용해도 및 용출속도가 증대된 공용혼합물.

##### 청구항 4.

제 1항 또는 2항에서 아졸류의 항진균제 및 유기산류의 비가 1.0 : 0.1 내지 1.0 : 3.0(w/w)인 공용혼합물.

##### 청구항 5.

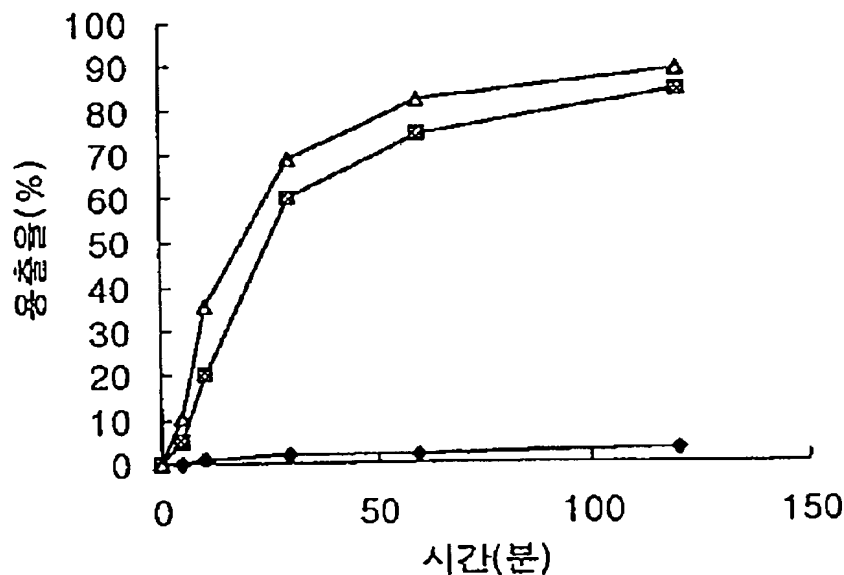
아졸류의 항진균제와 유기산류를 공용시켜서 제조된 용해도 및 용출속도가 증대된 공용혼합물을 유효성분으로 함유하고 여기에 통상의 약제학적으로 허용되는 결합제, 붕해제, 활택제, 점증제, 안정제, 계면활성제, 보존제, 전해질, 복합체 및 착화합물에서 선택된 1종 이상의 부형제를 함유하고 통상의 약제학적으로 허용되는 제제형태로 제형화시킨 약학적 제제.

##### 청구항 6.

제 4항에서 약학적 제제가 정제, 캡슐제, 과립제 또는 세립제인 약학적 제제.

#### 도면

##### 도면 1



용출시험 결과(pH 1.2, 37도)